

公告本

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：94117351

※申請日期：94.5.27

※IPC 分類：C07D. 231/07, 233/00

211/00

AbIK 31/41, 31/435
(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

二唑衍生物

DIAZOLE DERIVATIVES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商赫孚孟拉羅股份公司

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

代表人：(中文/英文)

1. 菲杜林 克勞士納

KLAUSNER, FRIDOLIN

2. 丹尼斯 史崔柏

STREBEL, DENISE

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士貝士勞市格蘭山查街124號

124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070 BASEL SWITZERLAND

國籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 專利合作條約；2004年06月01日；PCT/EP2004/005881

2. 歐洲專利機構；2004年09月07日；04021216.9

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

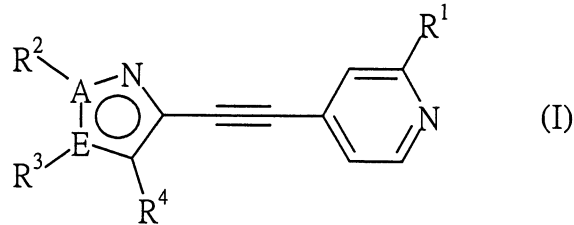
不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於通式I之二唑衍生物



其中

A或E中之一者為N，而另一者為C；

R¹ 為鹵素或氰基；

R² 為低碳烷基；

R³ 為芳基或雜芳基，其視需要可經下列取代：

經一、二或三個選自鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、環烷基、低碳鹵烷基、低碳鹵基烷氧基、氰基、NR'R''組成之群之取代基取代或

經1-嗎啉基取代，或

經1-吡咯啉基(視需要可經(CH₂)_{0,1}OR取代)取代，或

經六氫吡啶基(視需要可經(CH₂)_{0,1}OR取代)取代，或

經1,1-二氧基-噻嗎啉基取代，或

經六氫吡啶基(視需要可經低碳烷基或(CH₂)_{0,1}-環烷基取代)取代；

R為氫、低碳烷基或(CH₂)_{0,1}-環烷基；

R'、R''各自分別係為氫、低碳烷基、(CH₂)_{0,1}-環烷基或(CH₂)_nOR；

n為1或2；

R^4 為 CHF_2 、 CF_3 或 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ ， CH_2R^5 ，其中 R^5 為 氫、 OH 、 C_1 - C_6 -烷基 或 C_3 - C_{12} -環烷基；

以及係關於其醫藥上可接受之鹽類。

目前已意外的發現通式 I 之化合物為代謝型麩胺酸受體 (metabotropic glutamate receptor) 拮抗劑。式 I 化合物已被辨識出具有珍貴的治療特性。其可用於治療或預防由 mGluR5 受體所調控之疾病。

【先前技術】

中樞神經系統 (CNS) 刺激之傳導係藉由神經傳導物質與神經受體之交互作用來產生，而神經傳導物質係藉由神經元傳送。

麩胺酸為腦中主要的興奮神經傳遞物質，並在各種中樞神經系統 (CNS) 的功能上扮演一個獨特的角色。麩胺酸依賴型刺激受體可分為兩種主要群族。第一種主群族，即促離子型受體 (ionotropic receptor)，可形成配體控制之離子通道。代謝型麩胺酸受體 (mGluR) 係屬於第二種主群族，且另又屬於 G-蛋白偶合受體之家族。

目前已知有八種不同的 mGluR，且其中某些甚至具有亞型。根據其序列同源性、訊號傳導及促進劑選擇性，這八種受體可再分成 3 種亞群族：

mGluR1 及 mGluR5 屬於群族 I，mGluR2 及 mGluR3 屬於群族 II，mGluR4、mGluR6、mGluR7 及 mGluR8 屬於群族 III。

屬於第一群族之代謝型麩胺酸受體之配體，可用於治療

或預防急性及/或慢性神經疾病，例如精神病、癲癇、精神分裂症、阿茲海默症、認知障礙及記憶障礙以及慢性和急性疼痛。

關於其他可治療之病症為繞道手術或移植所引起的限制性腦功能、腦血液供應不足、脊髓損傷、頭部損傷、懷孕引起缺氧、心跳停頓及低血糖症。其他可治療的病症為缺血、亨丁頓氏舞蹈症、肌萎縮性側索硬化症(ALS)、AIDS引起的失智症、眼睛損傷、糖尿病視網膜病變、原發性帕金森症或醫藥品引起的帕金森症及可導致麩胺酸缺乏功能之症狀，例如肌肉痙攣、抽搐、偏頭痛、尿失禁、尼古丁成癮、鴉片毒癮、焦慮症、嘔吐、運動障礙及憂鬱症。

完全或部分由mGluR5調控之疾病有，例如急性、創傷性及慢性神經系統退化症，如阿茲海默症、老年癡呆症、帕金森症、亨丁頓氏舞蹈症、肌萎縮性側索硬化症及多發性硬化症、精神病，如精神分裂症及焦慮症、憂鬱症及藥物依賴(Expert Opin. Ther. Patents (2002), 12, (12))。

選擇性mGluR5拮抗劑對於治療焦慮症及疼痛特別有用。

【發明內容】

本發明係關於式I化合物及其醫藥上可接受之鹽類、以上述化合物作為醫藥活性物質及彼等之製備。

本發明亦關於製備通式I化合物之方法，其係依照上列概述之式I化合物之一般製程來製備。

再者，本發明係關於含有一或多種本發明化合物及醫藥

上可接受之賦形劑之醫藥品，可用於治療或預防由 mGluR5 受體調控之疾病，例如急性及/或慢性神經疾病，特別是焦慮症及慢性或急性疼痛、保護肝臟免於藥物或疾病引起的損傷或衰竭。

本發明亦關於本發明化合物及其醫藥上可接上之鹽類之用途，其係用於製造供治療和預防上述由 mGluR5 調控之疾病之醫藥品。

【實施方式】

無論該被提及之術語是單獨或合併出現，用於本發明說明書中之通用術語定義係提供如下。

用於本發明說明書中之術語「低碳烷基」係指帶有 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基，較佳的為帶有 1 至 4 個碳原子，例如甲基、乙基、正-丙基、異丙基、正丁基、第三丁基及其類似物。

術語「低碳烷氧基」係指一如前述定義官能之低碳烷基與一氧原子鍵結。「低碳烷氧基」基團之實例包括甲氧基、乙氧基、異丙氧基及其類似物。

術語「鹵素」係指氟、氯、溴及碘。

「低碳鹵基烷氧基」係指如上定義之低碳烷氧基基團其經一或多個鹵素取代。低碳鹵基烷氧基之實例包括(但不限於)經一或多個 Cl、F、Br 或 I 原子取代之甲氧基或乙氧基及特別以下文之實例說明之基團。較佳的低碳鹵基烷氧基為二氟基或三氟基-甲氧基或乙氧基。

「低碳鹵烷基」係指如上定義之低碳烷基基團其經一或

多個鹵素取代。低碳鹵烷基之實例包括(但不限於)經一或多個Cl、F、Br或I原子取代之甲基、乙基、丙基、異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基或正己基以及特別以下文之實例說明之基團。較佳的低碳鹵基烷氧基為二氟基或三氟基-甲基或乙基。

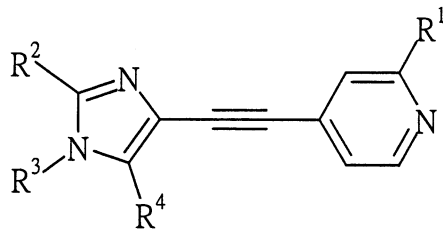
「芳基」係代表由一個個別環或一或多個稠合環所組成之芳香碳環基團，其中至少有一個環本質為芳香環。較佳的芳基基團為苯基。

術語「雜芳基」係指含有一或多個選自氮、氧或硫等雜原子之芳香、5-或6-員環。較佳的為該等選自氮之雜芳基基團。此等雜芳基基團之實例有吡啶基、吡嘞基、嘧啶基或嗒嘞基。

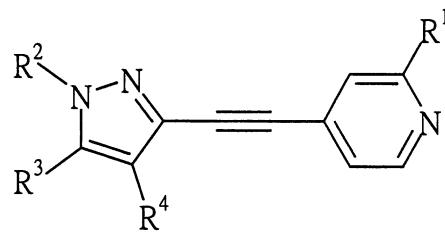
術語「環烷基」係指含有3-12碳原子之飽和碳環基團，較佳的為含有3-6碳原子。

術語「醫藥上可接受之鹽類」係指任何衍生自無機或有機酸或鹼之鹽類。此等鹽類包括：與無機酸例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸所形成的酸加成鹽；或與有機酸例如醋酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙磺酸、延胡索酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、麩胺酸、甘醇酸、羥基萘酸、2-羥基乙磺酸、乳酸、馬來酸、蘋果酸、丙二酸、杏仁酸、甲磺酸、己二烯二酸、2-萘磺酸、丙酸、水楊酸、琥珀酸、酒石酸、對甲苯磺酸或三甲基醋酸所形成之酸加成鹽。

較佳之式I化合物為式Ia和Ib之化合物：



(Ia)



(Ib)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 係如上文之定義。

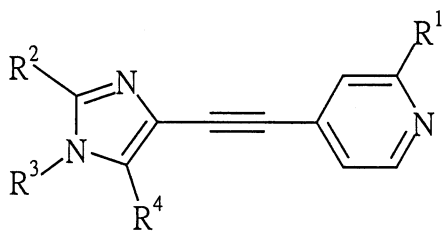
根據本發明式I、Ia或Ib之化合物，較佳的 R^1 為鹵素且較佳的為氯或氟基。

較佳的 R^2 為甲基或異丙基。

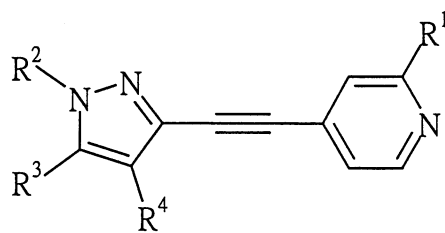
較佳的 R^3 係選自苯基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基或嗒吡基，其可經一或多個氯、氟、低碳烷基、低碳烷氧基、氟基、低碳鹵烷基、低碳鹵基烷氧基或環烷基取代。

較佳的 R^4 為低碳烷基、 CHF_2 或 CH_2OH 且較佳的為甲基。

較佳的化合物為該等式Ia和Ib之化合物，其中：



(Ia)



(Ib)

R^1 為鹵素且較佳的為氯或氟基；

R^2 為甲基或異丙基；

R^3 係選自苯基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基或嗒吡基，其可經一或多個氯、氟、低碳烷基、低碳烷氧基、

氟基、低碳鹵烷基、低碳鹵基烷氧基或環烷基取代；且

R^4 為 CHF_2 、 CH_2R^5 其中 R^5 為氫、OH 或 C_1 - C_6 -烷基且較佳的 R^4 為甲基；

及其醫藥上可接受之鹽類。

較佳的為該等式 Ia 之化合物，其中 R^3 為未取代或經取代之雜芳基，其中該取代基係選自氯、氟、 CF_3 和低碳烷基，例如下列之化合物：

● 2-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-5-吡啶；

2-氯-5-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-吡啶；

2-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-6-甲基-4-三氟甲基-吡啶；

2-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-吡啶；

● 2-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-6-甲基-吡啶；

2-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-6-(三氟甲基)-吡啶；及

3-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-5-氟-吡啶。

特佳的進一步為該等式 Ia 之化合物，其中 R^3 為經一或多個氯、氟、 CF_3 和低碳烷基取代之芳基、低碳烷氧基、

CF₃O、1-嗎啉基，例如下列之化合物：

2-氯-4-[1-(4-氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[1-(2,4-二氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[1-(3,5-二氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[1-(4-氟-2-甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-(2,5-二甲基-1-對-甲苯基-1H-咪唑-4-基乙炔基)-吡啶；

2-氯-4-[1-(3-氯-4-甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[1-(3-氯-4-甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[1-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(3-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙

炔基]-吡啶；

2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(3-甲基-4-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[1-(4-氯-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[1-(3-氯-2-氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[1-(3-氯-4-氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(2-甲基-4-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[5-二氟甲基-1-(4-氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

[5-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-3-(4-氟-苯基)-2-甲基-3H-咪唑-4-基]-甲醇；

2-氯-4-[1-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[1-(3,5-二氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[1-(4-甲氧基-3-三氟甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[1-(3-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-

咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

4-{3-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-咪唑-1-基]-5-氯-苯基}-嗎啉；

2-氯-4-[1-(4-氟-2-三氟甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[1-(2-氟-4-三氟甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(3-甲基-5-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[1-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[1-(3-甲氧基-4-三氟甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[1-(3,5-二氯-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[1-(3-氯-5-甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[1-(3-氟-5-甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[1-(3-氯-5-甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基

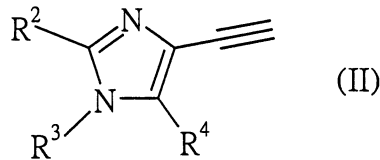
乙炔基]-吡啶；及

2-氯-4-[1-(3-氟-5-甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶。

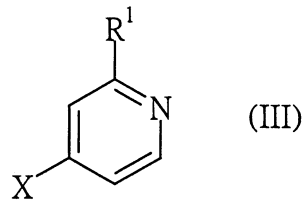
又其他更佳的進一步為該等式Ib之化合物，其中R³經一或多個氟基取代之芳基，特別是下列化合物：2-氯-4-[5-(4-氟-苯基)-1,4-二甲基-1H-吡啶-3-基乙炔基]-吡啶。

本發明之式Ia化合物可根據各種方法來製備。

在一實施例中，本發明之方法包括下列將式II化合物



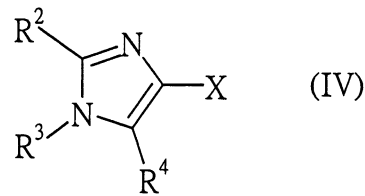
與式III化合物反應之步驟



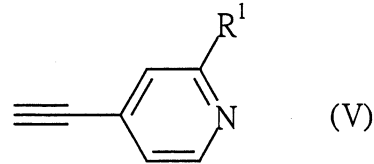
以得到式Ia化合物；

其中R¹、R²、R³和R⁴係如上述之定義且X為鹵素，若需要，可將得到的化合物轉變成醫藥上可接受之酸加成鹽。該方法更詳細描述於流程1和一般製程1中。

在另一實施例中，式Ia之化合物可根據下列本發明之方法來製備，其包括將式IV化合物



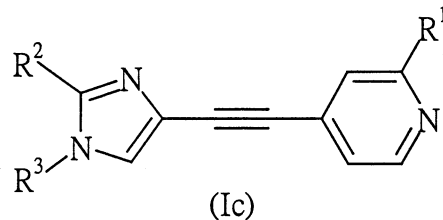
與式V化合物反應之步驟



以得到式Ia化合物；

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 係如上述之定義且 X 為鹵素，若需要，可將得到的化合物轉變成醫藥上可接受之酸加成鹽。該方法更詳細描述於流程 I 和一般製程 1 中。該方法更詳細描述於流程 2 和一般製程 2 中。

在另一實施例中，式 Ia 之化合物可根據下列本發明之方法來製備，其包括將式 Ic 化合物



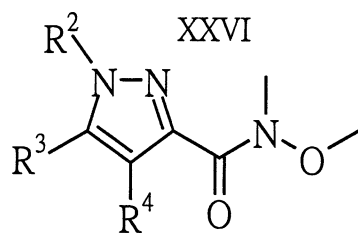
與式 VI 化合物反應之步驟



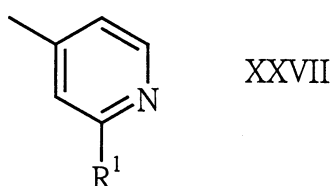
以得到式 Ia 化合物；

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 係如上述之定義且 X 為鹵素，若需要，可將得到的化合物轉變成醫藥上可接受之酸加成鹽。該方法更詳細描述於流程 3 和一般製程 3 中。

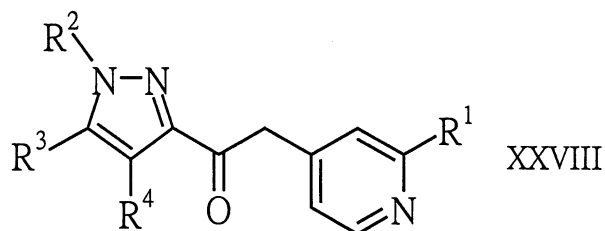
式 Ib 之化合物可根據下列本發明之方法來製備，其包括將式 XXVI 化合物



與式 XXVII 化合物反應之步驟



以得到式 XXVIII 化合物

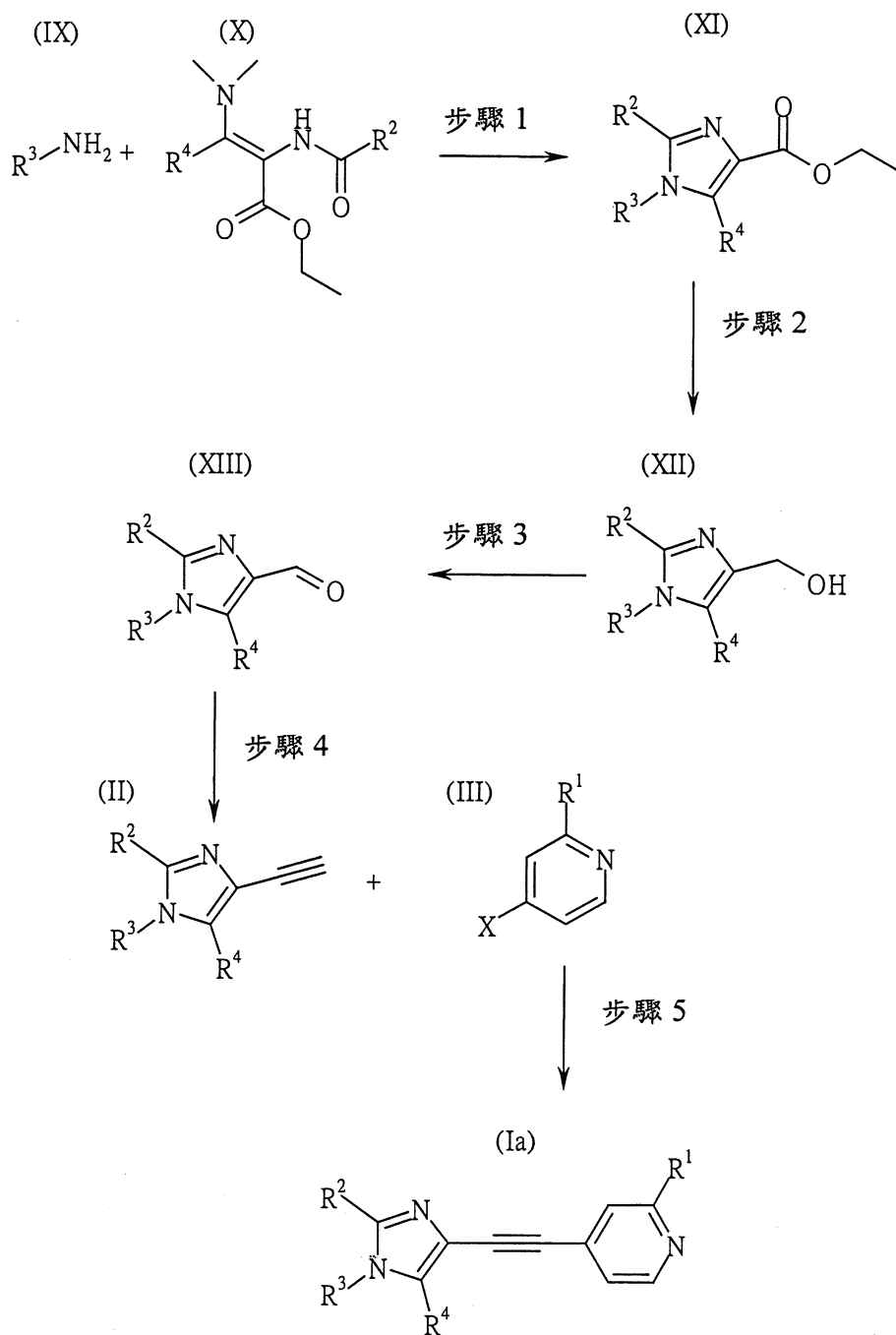


並將式 XXVIII 轉變為式 Ib 之化合物；

其中 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 係如上述之定義，且若需要，可將得到的化合物轉變成醫藥上可接受之酸加成鹽。該方法更詳細描述於流程 4 和一般製程 4 中。

本發明之各種方法係更詳細的以一般製程描述於下列流程中：

流程 1



一般製程 1

在流程 1 中， R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 係如上文之定義。

步驟 1：式 XI 化合物

式 X 化合物其製備係揭示於本文中間物合成部份(參見實例 A)，和化合物 IX 係於室溫下於適當的溶劑中(例如醋酸)反應。以習用的方法將粗產物分離及純化。

步驟 2：式 XII 化合物

將式 XI 化合物溶於適合的溶劑中(例如無水 THF)並冷卻。加入適當的還原劑(例如氫化鋰鋁)。

步驟 3：式 XIII 化合物

將式 XII 化合物溶於適合的溶劑中例如二氯甲烷)加入適當的氧化劑(例如氧化錳(IV))。

步驟 4：式 II 化合物

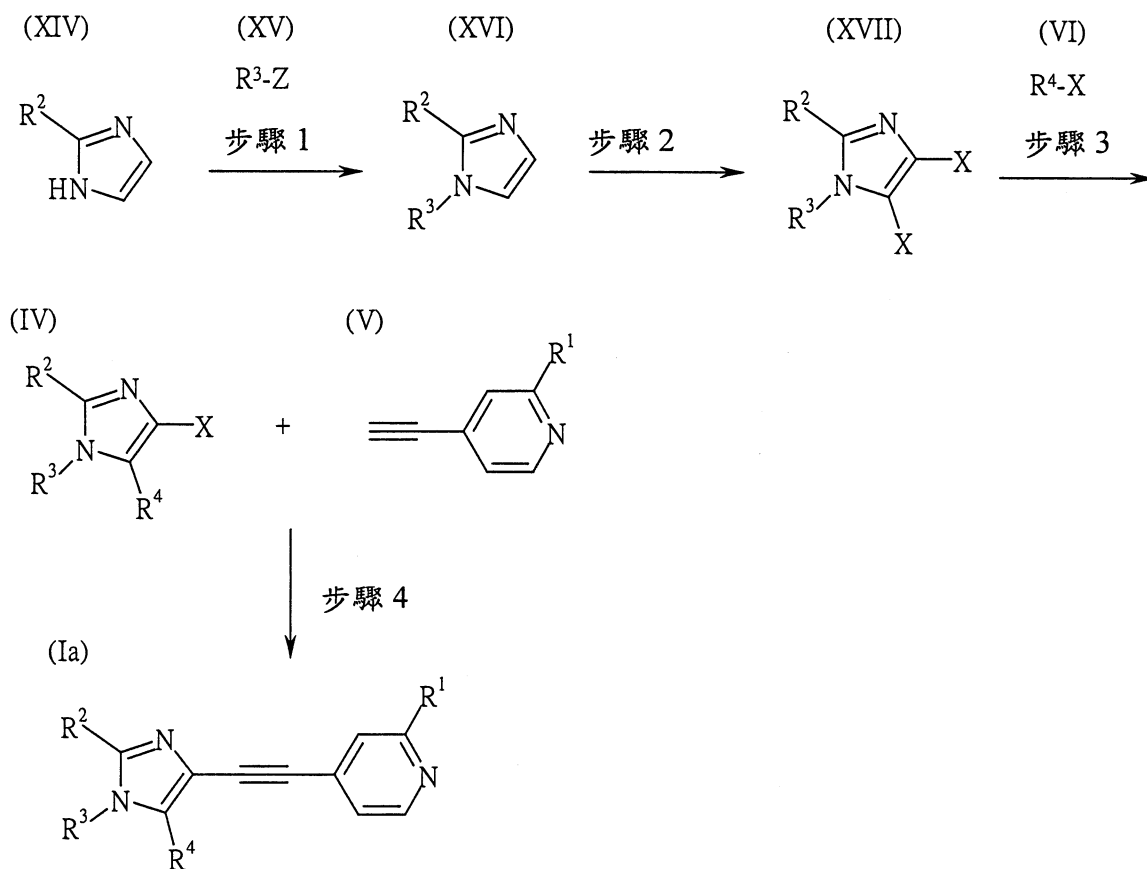
將化合物 XIII 與(1-二氮雜-2-氧基-丙基)-磷酸二甲酯反應。以習用的方法將粗產物分離及純化。

步驟 5：式 Ia 化合物

將式 II 化合物與式 III 化合物以適當的催化劑(例如三苯基膦、雙(三苯基膦)氯化鈾(II)及碘化銅(I))反應。以習用的方法將粗產物分離及純化。

流程 1 和一般製程 1 係進一步說明於本文的實例部分。

流程 2



一般製程 2

在流程 2 中， R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 係如上文之定義。

步驟 1：式 XVI 化合物

將式 XIV 化合物與式 XV 化合物 (Z 可能為 $B(OH)_2$) 以適當的催化劑 (例如 $[Cu(OH)TMEDA]_2Cl_2$ (1.13 g, 2 mmol)) 反應。

步驟 2：式 XVII 化合物

將式 XVI 化合物與適當的鹵素 X (例如碘溶於碘酸、醋酸及濃硫酸水溶液與四氯化碳) 反應並攪拌至隔夜。以習用的方法將粗產物分離及純化。

步驟3：式IV化合物

將式XVII化合物與式VI化合物(其中X為鹵素(例如碘甲烷))反應。以習用的方法將粗產物純化。

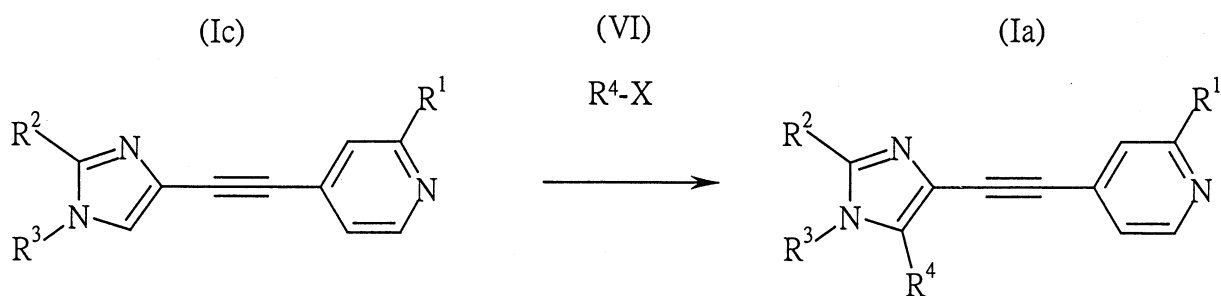
步驟4：式Ia化合物

溶液1：將式IV化合物(其製備係揭示於本文中間物之合成部份(參見實例C))和式V化合物於惰性氣體(例如氬)下混合。

溶液2：於惰性氣體下製備適當的催化劑混合物(例如三苯基膦、雙(三苯基膦)氯化鈣(II)、碘化銅(I)及三乙胺溶於THF中)。

將溶液1和2加熱混合(例如40°C)並攪拌。以習用的方法將粗產物純化。

流程2和一般製程2係進一步說明於本文的實例部分。

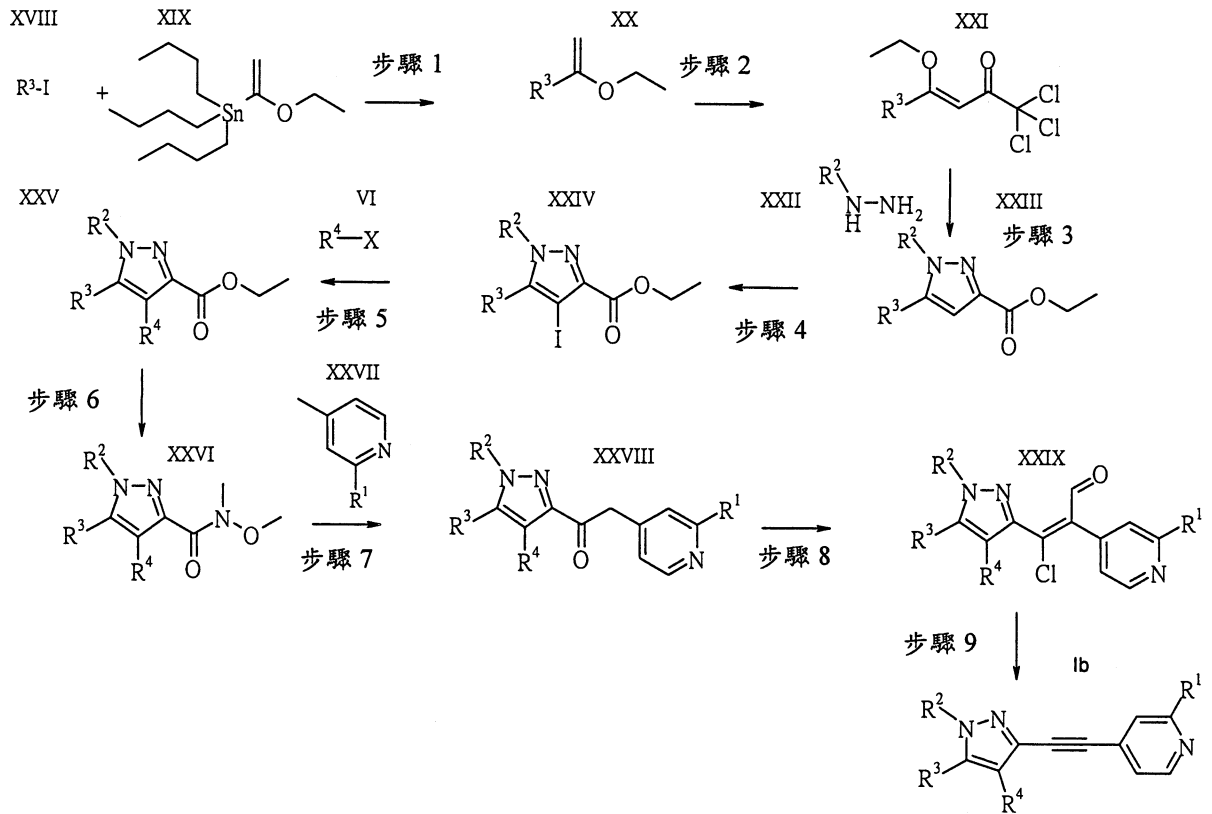
流程3**一般製程3**

在流程3中， R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 係如上文之定義。

將式Ic化合物與式VI化合物(其中X為鹵素(例如碘甲烷))反應。以習用的方法將粗產物純化。

流程3和一般製程3係進一步說明於本文的實例部分。

流程4



一般製程4

在流程4中，R¹、R²、R³及R⁴係如上文之定義。

步驟1：式XX化合物

將式XVIII化合物和式XIX化合物之溶液與適當的催化劑(例如1-乙氧基乙烯基三丁基錫及肆(三苯基膦)鈀溶於130 ml的甲苯中)反應。粗產物直接使用於下個步驟。

步驟2：式XXI化合物

將式XX化合物之溶液(例如溶於吡啶)加到三氯乙醯氯中。以習用的操作處理得到式XXI之產物。

步驟3：式XXIII化合物

將式XXI化合物之溶液(例如溶於乙醇)加到式XII化合物之溶液中。以習用的操作處理得到式XXIII化合物。

步驟4：式XXIV化合物

於完全攪拌的式XXIII化合物之溶液中(例如溶於乙腈)加到碘及硝酸銻銨中。以習用的操作處理得到式XXIV化合物。

步驟5：式XXV化合物

於式XXIV化合物之溶液中(例如溶於無水THF)加入正丁基鋰之THF溶液。然後加入式VI化合物(X為鹵素)。以習用的操作處理得到式XXV之產物。

步驟6：式XXVI化合物

於N,O-二甲基羥基胺乙酯之懸浮液(例如溶於無水二氯甲烷)中加入三甲基鋁溶液(例如溶於庚烷)。然後加入式XXV化合物之溶液(例如溶於無水二氯甲烷)。以習用的操作處理得到式XXVI之產物。

步驟7：式XXVIII化合物

將雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉溶液(例如溶於THF)加到式XXVII化合物之溶液中(例如溶於無水THF)。然後加入式XXVI化合物之溶液(例如溶於無水THF)。以習用的操作處理得到式XXVIII之產物。

步驟8：式XXIX化合物

於無水二氯甲烷中加入氯伸甲基-二甲基氯化亞醯銨。然後加入式XXVIII化合物溶液(例如(例如溶於無水二氯甲

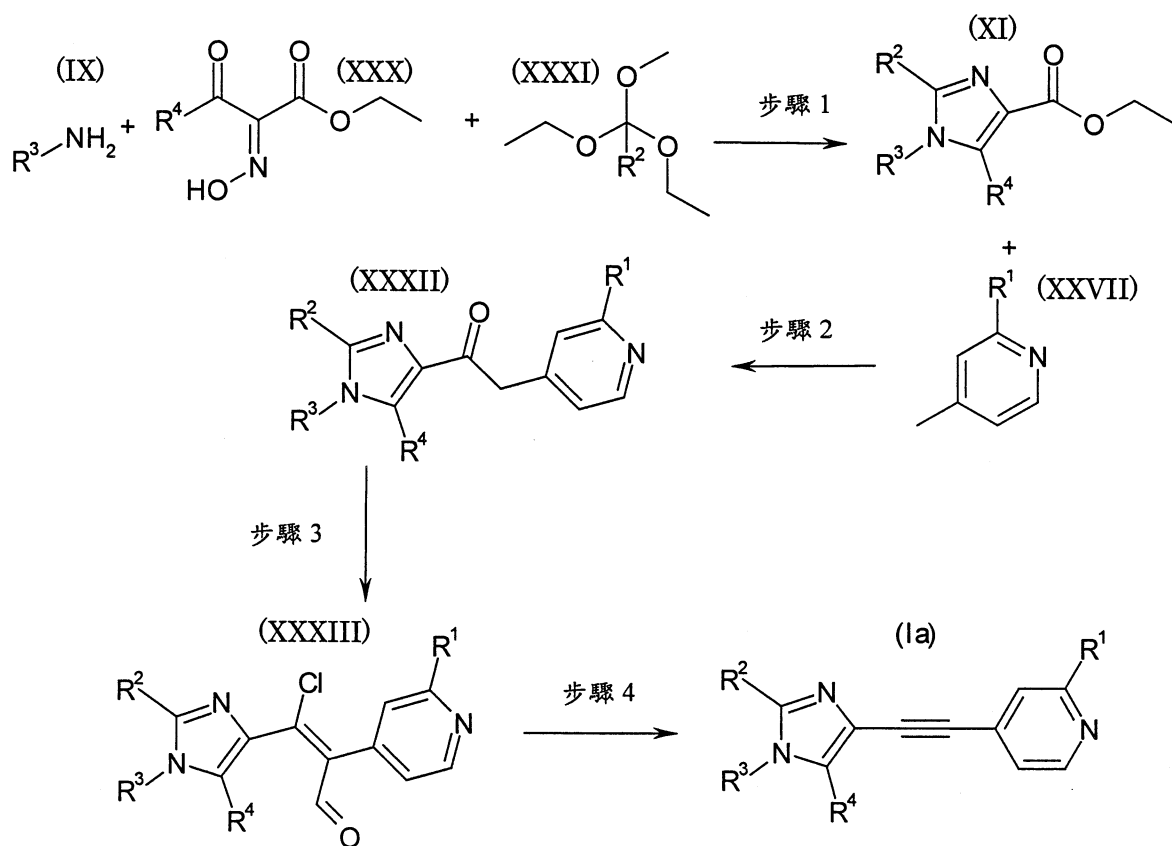
烷)。以習用的操作處理得到式XXVIII之產物。

步驟9：式Ib化合物

於第三丁酸鉀(例如溶於THF和水)中加入式XXIX化合物溶液(例如溶於THF)。以習用的操作處理得到式Ib之所欲的產物。

流程4和一般製程4係進一步說明於本文的實例部分。

流程5



一般製程5

在流程5中， R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 係如上文之定義。

步驟1：式XI化合物

將式XXX化合物(其製備係揭示於本文中間物之合成部份(參見實例C))和式IX化合物在室溫或較高的溫度下於適

當的溶劑(例如甲苯)中反應。將粗產物濃縮並與式XXXI化合物於氫氣壓和鈹的存在下反應，形成式XI化合物，將其以習用的方法將粗產物分離及純化。

步驟2：式XXXII化合物

將雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉溶液(例如溶於THF)加到式XXVII化合物溶液中(例如溶於無水THF)。然後加入式XI化合物溶液(例如溶於無水THF)。以習用的操作處理得到式XXXII之產物。

步驟3：式XXXIII化合物

於無水二氯甲烷中加入氯伸甲基-二甲基氯化亞醯銨。然後加入式XXXII化合物之溶液(例如溶於無水二氯甲烷)。以習用的操作處理得到式XXXIII之產物。

步驟4：式Ib化合物

於第三丁酸鉀(例如溶於THF和水)中加入式XXXIII化合物之溶液(例如溶於THF)。以習用的操作處理得到式Ib之所欲的產物。

流程5和一般製程5係進一步說明於本文的實例部分。

式I、Ia和Ib化合物之醫藥上可接受之鹽類可根據本身已知之方法，及考慮化合物轉化成鹽類之性質來製造。無機酸或有機酸，例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸或檸檬酸、甲酸、延胡索酸、馬來酸、醋酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、對甲苯磺酸及其類似物，皆適合形成鹼性式I化合物之醫藥上可接受之鹽類。含有鹼金屬或鹼土金屬(例如鈉、鉀、鈣、鎂或其類似物)、鹼性胺或鹼性胺基酸

之化合物，皆適合用來形成酸性化合物之醫藥上可接受之鹽類。

式 I、Ia 和 Ib 化合物及其醫藥上可接受之鹽類(如上述)為代謝型麩胺酸受體拮抗劑且可用於治療或預防由 mGluR5 受體調控之疾病，例如急性及/或慢性神經疾病、認知障礙、記憶障礙及急性和慢性疼痛。可治療之神經疾病有，例如癲癇、精神分裂症、焦慮症、急性、創傷性或慢性神經系統退化症，例如阿茲海默症、老年癡呆症、帕金森症、亨丁頓氏舞蹈症、ALS、多發性硬化症、AIDS 引起的失智症、眼睛損傷、糖尿病視網膜病變、原發性帕金森症或醫藥品引起的帕金森症及可導致麩胺酸缺乏功能之症狀，例如肌肉痙攣、抽搐、偏頭痛、尿失禁、酒癮、尼古丁成癮、精神病、鴉片毒癮、焦慮症、嘔吐、運動障礙及憂鬱症。其他可治療之病症為繞道手術或移植所引起的限制性腦功能、腦血液供應不足、脊髓損傷、頭部損傷、懷孕引起缺氧、心跳停頓及低血糖症。其他可治療的症狀為保護肝臟抵抗由藥物或疾病引起的肝損傷、肝衰竭、尿失禁、肥胖症、X 染色體脆弱症或自閉症。

此外，mGlu5 受體拮抗劑可保護肝臟抵抗由藥物或疾病引起的肝損傷/肝衰竭。

Storto, Marianna ; Battaglia, Giuseppe ; Gradini, Roberto ; Bruno, Valeria ; Nicoletti, Ferdinando ; Vairetti, Mariapia。缺乏 mGlu5 代謝型麩胺酸受體之小鼠肝細胞對低氧性傷害較不敏感 (Mouse hepatocytes lacking mGlu5 metabotropic glutamate

receptors are less sensitive to hypoxic damage) ◦ European Journal of Pharmacology (2004), 497(1), 25-27 ◦

Storto, Marianna ; Ngomba, Richard Teke ; Battaglia, Giuseppe ; Freitas, Isabel ; Griffini, Patrizia ; Richelmi, Plinio ; Nicoletti, Ferdinando ; Vairetti, Mariapia ◦ 選擇性阻斷 mGlu5 代謝型麩胺酸受體可保護小鼠抗乙醯胺基酚肝毒素 (Selective blockade of mGlu5 metabotropic glutamate receptors is protective against acetaminophen hepatotoxicity in mice) ◦ Journal of Hepatology (2003), 38(2), 179-187 ◦

Storto, Marianna ; De Grazia, Ugo ; Knopfel, Thomas ; Canonico, Pier Luigi ; Copani, Agata ; Richelmi, Plinio ; Nicoletti, Ferdinando ; Vairetti, Mariapia ◦ 選擇性阻斷 mGlu5 代謝型麩胺酸受體保護大鼠肝細胞抵抗低氧性損傷 (Selective blockade of mGlu5 metabotropic glutamate receptors protects rat hepatocytes against hypoxic damage) Hepatology (Philadelphia) (2000), 31(3), 649-655 ◦

式 I、Ia 和 Ib 化合物及其醫藥上可接受之鹽類為特別有效之止痛劑。可治療的疼痛種類包括發炎性疼痛，如關節炎及類風濕性疾病、血管炎、神經病變疼痛例如三叉神經炎或皰疹神經痛、糖尿病神經病變疼痛、灼熱痛、痛覺過敏 (hyperalgesia)、嚴重慢性疼痛、術後疼痛及與各種病症有關之疼痛，例如癌症、咽峽炎、腎臟或膽絞痛、月經、偏頭痛及痛風。

化合物之藥理活性係使用下列方法來試驗：

結合試驗，係使用 Schlaeger及 Christensen [Cytotechnology 15:1-13 (1998)]所描述之製程，將編碼人類 mGluR 5a受體之 cDNA 迅速轉染至 EBNA細胞。將細胞均質液存放於 -80°C 下，直到試驗當天，將其融化並懸浮及均質 (polytronised) 於 pH 7.4 之 15 mM Tris-HCl, 120 mM NaCl, 100 mM KCl, 25 mM CaCl₂, 25 mM MgCl₂ 結合緩衝液中，使最終試驗濃度為 20 µg 蛋白/孔槽。

於 4°C 下加入十二 [³H]MPEP 濃度 (0.04-100 nM) 至這些膜液 (總體積 200 µl) 中 1 小時，測定飽和等溫線。以固定濃度之 [³H]MPEP (2 nM) 進行競爭實驗並使用 11 濃度 (0.3-10,000 nM) 測量試驗化合物之 IC₅₀ 值。於 4°C 下培育 1 小時。

培育終了時，以 Filtermate 96 孔收集器將膜液過濾至濾孔盤 (預先於 0.1% PEI 之清洗緩衝液中培育 1 小時，與 GF/C 濾膜結合之 96-孔白色微量盤，Packard BioScience 公司，Meriden CT)，並以 50 mM Tris-HCl, pH 7.4 之緩衝液沖洗 3 次。在 10 µM MPEP 的存在下測量非專一結合。在加入 45 µl 之 microscint 40 (Canberra Packard S.A., Zürich, 瑞典) 後震盪 20 分鐘，於 Packard 微定量盤式閃爍及冷光計數器 (Packard Top-count microplate scintillation counter) 上以激冷校正 (quenching correction) 計算 (3 分鐘) 濾孔盤之放射活性。

功能分析，係如前面 Porter 等人 [Br. J. Pharmacol. 128:13-20 (1999)] 所描述，於 HEK-293 細胞上測量重組的人類 mGlu 5a 受體之 [Ca²⁺]_i。使用 Fluo 4-AM (以 FLUKA 製得，最終濃度

0.2 μM) 將細胞染色。使用螢光影像反應盤判讀機 (fluorometric imaging plate reader)(FLIPR, Molecular Devices公司, La Jolla, 美國加州) 進行 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 之測量。拮抗劑之評估係在將試驗化合物預先培育5分鐘, 接著加入次最大量之促進劑後來進行。

以四參數對數方程式擬合抑制(拮抗劑)曲線, 得到 IC_{50} 值, 及使用互動式非線性曲線擬合軟體(Xcel fit) 得到希爾係數(Hill coefficient)。

由結合實驗得到試驗化合物之 K_i 值。 K_i 值如下列方程式所定義:

$$K_i = \text{IC}_{50} / [1 + L/K_d]$$

其中 IC_{50} 值為造成50%競爭放射配體 ($[\text{H}^3]\text{MPEP}$) 抑制作用時, 試驗化合物之濃度。 L 為用於結合實驗之放射配體之濃度, 而放射配體之 K_d 值係將所製備的每一批式膜液經實驗測定之 K_d 值。

本發明化合物為 mGlu 5a 受體拮抗劑。以上述試驗測量式 I、Ia 和 Ib 化合物之活性, 如下表中所示係在 $K_i < 250 \text{ nM}$ 的範圍內。

實例	K_i (nM)
1	39
2	40
13	14
26	6
27	42
28	211

式 I、Ia 和 Ib 化合物及其醫藥上可接受之鹽類可作為醫藥品, 例如以醫藥製備物之形式。該等醫藥製備物可經口服

投藥，例如以錠劑、膜衣錠、糖衣錠、硬式及軟式膠囊、溶液、乳液或懸浮液之形式。然而，亦可經直腸給藥，例如以栓劑形式，或非經腸給藥，例如以注射溶液形式。

式I、Ia和Ib化合物及其醫藥上可接受之鹽類可與醫藥上之情性、無機或有機載劑一起處理，用於生產醫藥製備物。乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽類及其類似物皆可使用，例如作為錠劑、膜衣錠、糖衣錠及硬式膠囊之載劑。適合作為軟式明膠膠囊之載劑有，例如蔬菜油、蠟、油脂、半固態及液態多元醇及其類似物；然而，依照活性物質之性質，軟式明膠膠囊通常不需要載劑。適合作為製作溶液及糖漿之載劑有，例如水、多元醇、蔗糖、轉化糖、葡萄糖及其類似物。佐劑，例如醇類、多元醇、甘油、蔬菜油及其類似物亦可用於式I化合物之水溶性鹽類水性之注射溶液，但通常是不是必需的。適合作為栓劑之載劑為，例如天然或經硬化油類、蠟、油脂、半液態及液態多元醇及其類似物。

此外，醫藥製備物可含有防腐劑、增溶劑、安定劑、濕潤劑、乳化劑、甜味劑、色素、調味劑、調配各種滲透壓之鹽類、緩衝劑、遮蔽劑或抗氧化劑。其亦可含有其他有治療價值之物質。

如稍早提到的，含有式I化合物或其醫藥上可接受之鹽類及治療上情性賦形劑之醫藥品亦為本發之目的，而製造該等醫藥品之方法亦為本發明之目的，該方法係包含將一或多種式I化合物或其醫藥上可接受之鹽類及，若需要，

一或多種其他有治療價值之物質與一或多種治療上惰性載劑，製成蓋倫氏劑型(galenical dosage form)。

劑量可在廣泛的限制中變化，當然各特定的情況應符合每一個體需求。一般而言，口服或非經腸給藥之有效劑量係介於0.01-20毫克/公斤/天，對所有描述情況而言較佳的為0.1-10毫克/公斤/天。因此對於體重70公斤之成人的每日劑量為每天0.7-1400毫克，較佳的為每天介於7至700毫克間。

係提供下列實例以進一步闡明本發明。

實例1

2-氯-4-[1-(4-氯-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

(根據一般製程3來製備)

標題化合物係根據一般製程1或一般製程3來製備。根據一般製程3製備標題化合物係描述於下文實例1中，而根據一般製程1製備標題化合物係描述於實例3中。

本化合物係根據上文之一般製程3所描述來製備。

將2-氯-4-[1-(4-氯-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶(200 mg, 0.607 mmol)溶於10 mL THF中並冷卻至-75°C。加入二異丙基醯胺鋰(0.45 ml, 0.91 mmol)並將混合物於-75°C攪拌15分鐘。加入碘甲烷(0.05 ml, 0.85 mmol)並於-75°C持續攪拌2小時。以飽和的NaHCO₃溶液中止反應混合物反應並以水和乙酸乙酯萃取。將組合的有機萃取液以硫酸鈉乾燥、過濾並蒸發。將粗產物以矽膠快速層析

(庚烷/乙酸乙酯 90 : 10-> 20 : 80 梯度) 純化並以乙酸乙酯再結晶。得到所欲化合物之白色固體 (40 mg, 19%), MS : $m/e=326.5$ ($M+H^+$)。

實例 2

2-氯-4-[1-(2,4-二氯-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

本化合物係根據上文之一般製程 1 所描述來製備。

步驟 1 : 1-(2,4-二氯-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-羧酸乙酯

將 (Z)-2-乙醯基胺基-3-二甲基胺基-丁-2-烯酸乙酯 (5.5 g, 26 mmol) (實例 A) 和 2,4-二氯苯胺 (3.3 g, 26 mmol) 於醋酸 (45 ml) 中並於室溫下攪拌 2 小時。於 40°C 下減壓蒸發反應混合物，得到 10.3 g 深棕色固體 [(Z)-2-乙醯基胺基-3-(2,4-二氯-苯基胺基)-丁-2-烯酸乙酯] [MS : $m/e=299.2$ ($M+H^+$)]，將其以硫酸銨 (0.17 g, 1 mmol) 粉末置於六甲基二矽氮烷 (64 ml, 306 mmol) 中於 145°C 回流至隔夜。將反應混合物緩慢冷卻至 0-5°C。過濾沉澱固體並以正-己烷沖洗，得到所欲化合物之淡棕色結晶固體 (1.76 g, 25%), MS : $m/e=281.1$ ($M+H^+$)。

步驟 2 : [1-(2,4-二氯-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基]-甲醇

將 1-(2,4-二氯-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-羧酸乙酯 (0.5 g, 2 mmol) 溶於 15 mL 無水 THF 中並冷卻至 0°C。逐滴加入氫化鋰鋁 (2.0 mL, 1 M 溶於 THF 中, 2 mmol) 並於 0°C 攪拌 45 分鐘。以 76 μ l 水、76 μ l 15% 氫化鈉及 230 μ l 水中止反應混合物反應。加入硫酸鈉，攪拌 10 分鐘，過濾並蒸發至

乾，得到所欲化合物之白色固體 (0.39 g, 92%)，MS：
 $m/e=239.2$ (M+H+)。

步驟3：1-(2,4-二氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-甲醛

將 [1-(2,4-二氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基]-甲醇 (0.38 g, 1.6 mmol) 溶於 35 ml 二氯甲烷中。加入氧化錳 (IV) (1.38 g, 16 mmol) 並將反應混合物攪拌回流 2 小時。經由矽藻土快速濾墊過濾並以二氯甲烷沖洗。蒸發溶劑並得到所欲化合物之黃色油狀物 (0.325 g, 86%)，MS：
 $m/e=237.1$ (M+H+)。

步驟4：1-(2,4-二氟-苯基)-4-乙炔基-2,5-二甲基-1H-咪唑

將 (1-二氮-2-氧基-丙基)-膦酸二甲酯 (0.37 g, 2 mmol) 溶於 20 mL 甲醇中。加入碳酸鉀 (0.38 g, 3 mmol)。於室溫逐滴加入 1-(2,4-二氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-甲醛 (0.32 g, 1 mmol) 之 5 ml 甲醇溶液。於室溫下將反應混合物攪拌至隔夜。蒸發溶劑。將殘餘物置於 15 ml 水中並以乙酸乙酯萃取三次 (每次 15 ml)。將組合的有機萃取液以硫酸鈉乾燥、過濾並蒸發。將粗產物以矽膠快速層析純化 (庚烷/乙酸乙酯 90:10 → 50:50 梯度) 並得到所欲化合物之淡黃色固體 (0.165 g, 52%)，MS： $m/e = 233.1$ (M+)。

步驟5：2-氟-4-[1-(2,4-二氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

將 2-氟-4-碘-吡啶 (0.21 g, 1 mmol) 溶於 10 mL 的無水 THF 及 0.29 mL 三乙胺中。將混合物撤出並充入氬氣多次從溶液移除氧氣。加入三苯基膦 (5 mg, 0.03 eq) 及雙 (三苯基膦)

氯化鈣(II) (24 mg, 0.05 eq)並於室溫下將反應混合物攪拌10分鐘。加入1-(2,4-二氟-苯基)-4-乙炔基-2,5-二甲基-1H-咪唑(0.16 g, 1 mmol)及碘化銅(I)(3 mg, 0.02 eq)。於室溫下將反應混合物攪拌至隔夜。蒸發溶劑。將殘餘物置於10 ml水中並以乙酸乙酯萃取三次(每次10 ml)。將組合的有機萃取液以硫酸鎂乾燥、過濾並蒸發。將粗產物以矽膠快速層析純化(正-庚烷/乙酸乙酯1:1)並以乙醚再結晶。得到所欲產物之白色固體(0.1 g, 42%), MS: m/e=344.0 (M+)。

實例3

2-氯-4-[1-(4-氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

(根據一般製程1來製備)

標題化合物, MS: m/e=326.2 (M+H+), 係根據實例2(製程1)之一般方法由(Z)-2-乙醯基胺基-3-二甲基胺基-丁-2-烯酸乙酯和4-氟苯胺來製備。

實例4

2-氯-4-[1-(3,5-二氟-苯基)-2,5-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

標題化合物, MS: m/e=344.0 (M+H+), 係根據實例2(製程1)之一般方法由(Z)-2-乙醯基胺基-3-二甲基胺基-丁-2-烯酸乙酯和3,5-二氟苯胺來製備。

實例5

2-氯-4-[1-(4-氟-2-甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

標題化合物，MS：m/e=340.0 (M+H⁺)，係根據實例2(製程1)之一般方法由(Z)-2-乙醯基胺基-3-二甲基胺基-丁-2-烯酸乙酯和4-氟-2-甲基苯胺來製備。

實例6

2-氟-4-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

標題化合物，MS：m/e=340.0 (M+H⁺)，係根據實例2(製程1)之一般方法由(Z)-2-乙醯基胺基-3-二甲基胺基-丁-2-烯酸乙酯和4-氟-3-甲基苯胺來製備。

實例7

2-氟-4-(2,5-二甲基-1-對-甲苯基-1H-咪唑-4-基乙炔基)-吡啶

本化合物係根據上文之一般製程3所描述來製備。將2-氟-4-(2-甲基-1-對-甲苯基-1H-咪唑-4-基乙炔基)-吡啶(220 mg, 0.71 mmol)溶於5 mL THF中並冷卻至-75°C。加入二異丙基醯胺鋰(0.61 ml, 1.22 mmol)並將混合物於75°C攪拌15分鐘。加入碘甲烷(0.08 ml, 1.14 mmol)並於-75°C持續攪拌2小時。以飽和的NaHCO₃⁻溶液中止反應混合物反應並以水和乙酸乙酯萃取。將組合的有機萃取液以硫酸鈉乾燥、過濾並蒸發。將粗產物以矽膠快速層析(庚烷/乙酸乙酯90:10 -> 0:100梯度)純化並以二氯甲烷和異丙醚再結晶。得到所欲化合物之淡黃色固體(30 mg, 13%)，MS：m/e=322.3 (M+H⁺)。

實例8

2-氟-4-[1-(3-氟-4-甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基

乙炔基]-吡啶

標題化合物，MS：m/e=356.1 (M+H⁺)，係根據實例2(製程1)之一般方法由(Z)-2-乙醯基胺基-3-二甲基胺基-丁-2-烯酸乙酯和3-氯-4-甲基苯胺來製備。

實例9

2-氯-4-[1-(3-氯-4-甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

標題化合物，MS：m/e=356.1 (M+H⁺)，係根據實例2(製程1)之一般方法由(Z)-2-乙醯基胺基-3-二甲基胺基-丁-2-烯酸乙酯和2-氯-對-甲氧基苯胺來製備。

實例10

2-氯-4-[1-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

標題化合物，MS：m/e=338.1 (M+H⁺)，係根據實例2(製程1)之一般方法由(Z)-2-乙醯基胺基-3-二甲基胺基-丁-2-烯酸乙酯和對-對-甲氧基苯胺。

實例11

2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

標題化合物，MS：m/e=392.1 (M+H⁺)，係根據實例2(製程1)之一般方法由(Z)-2-乙醯基胺基-3-二甲基胺基-丁-2-烯酸乙酯和4-(三氟甲氧基)苯胺來製備。

實例12

2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(3-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-

基乙炔基]-吡啶

標題化合物，MS：m/e=392.1 (M+H⁺)，係根據實例2(製程 1)之一般方法由(Z)-2-乙醯基胺基-3-二甲基胺基-丁-2-烯酸乙酯和3-(三氟甲氧基)苯胺來製備。

實例 13

2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

本化合物係根據上文之一般製程2所描述來製備。

步驟 1：2-甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑

將2-甲基咪唑 (1.0 g, 12 mmol)溶於35 mL THF。加入4-(三氟甲基)苯基硼酸(2.66 g, 14 mmol)和[Cu(OH)TMEDA]₂Cl₂ (1.13 g, 2 mmol)。將氧氣通入反應混合物中30分鐘，並於室溫下持續攪拌至隔夜。以快速矽藻土墊過濾反應混合物，以80 ml THF沖洗並蒸發。將粗產物以乙酸乙酯之矽膠快速層析法純化。得到所欲化合物之淡黃色固體(1.6 g, 58%)，MS：m/e=227.2 (M+H⁺)。

步驟 2：4,5-二碘-2-甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑

將2-甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑(1.6 g, 7.1 mmol)、碘(2.15 g, 8.5 mmol)、碘酸(0.75 g, 4.2 mmol)、25 ml醋酸、2.5 ml 30%硫酸水溶液及4 ml四綠化碳混合物於80°C攪拌至隔夜。將反應混合物冷卻至室溫，以5% NaHSO₃溶液脫色並以氫氧化鹼化至pH 9。加入水並以50 ml乙酸乙酯萃取三次。以鹽水沖洗有機層，以硫酸鈉乾燥並蒸發。將粗產物以少量的乙酸乙酯和環己烷再結晶。得

到所欲產物之淡黃色固體(1.05 g, 31%). MS : m/e=479.0 (M+).

步驟3：4-碘-2,5-二甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑

將4,5-二碘-2-甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑(1.0 g, 2.1 mmol)溶於15 ml THF並冷卻至-75°C。加入正-丁基鋰(1.6M溶於己烷)(1.60 ml, 2.5 mmol)並於-75°C將混合物攪拌60分鐘。加入碘甲烷(0.19 ml, 3.0 mmol)並於-75°C持續攪拌30分鐘，然後在無乾冰浴下再攪拌1小時。以飽和的NaHCO₃溶液中止反應混合物反應，並以水和乙酸乙酯萃取。將組合的有機萃取液以硫酸鈉乾燥、過濾並蒸發。將粗產物以矽膠快速層析(庚烷/乙酸乙酯100:0 -> 60:40梯度)並以乙酸乙酯和環己烷再結晶。得到所欲化合物之白色固體(197 mg, 26%), MS : m/e=367.0 (M+H⁺)。

步驟4：2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

溶液1：將2-氯-4-三甲基矽烷基乙炔基-吡啶(144 mg, 0.69 mmol) (實例B)和4-碘-2,5-二甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑(180 mg, 0.49 mmol)溶於3 ml無水THF。將該混合物撤出並通入氬氣多次以從溶液中移除氧。

溶液2：將三苯基膦(4 mg, < 0.1 mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈮(II) (21 mg, < 0.1 mmol)、碘化銅(I)(3 mg, < 0.1 mmol)及三乙胺 (0.1 ml, 0.71 mmol)溶於4 ml無水THF。將該混合物撤出並通入氬氣多次以從溶液中移除氧。

將溶液2加熱至40°C並逐滴加入溶液1。將反應混合物加

熱至 60°C 並逐滴加入四丁基氟化銨溶液 (1M 溶於 THF, 0.7 ml, 0.7 mmol)。然後將反應於 60°C 攪拌 2 小時。將殘餘物置於 15 ml 水中並以乙酸乙酯萃取二次 (每次 15 ml)。將組合的有機萃取液以硫酸鎂乾燥、過濾並蒸發。將粗產物以矽膠快速層析純化 (庚烷/乙酸乙酯 1:1) 並以少量的乙酸乙酯和環己烷再結晶。得到所欲產物之白色固體 (95 mg, 51%), MS : m/e=376.3 (M+H⁺)。

實例 14

2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(3-甲基-4-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

標題化合物 MS : m/e=406.2 (M+H⁺)，係根據實例 13 (製程 2) 之一般方法由 2-甲基咪唑和 3-甲基-4-(三氟甲氧基) 苯基硼酸 (由 4-溴-2-甲基-1-三氟甲氧基-苯所製得) 來製備。

實例 15

2-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-5-甲基-吡啶

步驟 1 : 5-甲基-2-(2-甲基-咪唑-1-基)-吡啶

將 2-甲基咪唑 (2.0 g, 24 mmol) 和 2-氯-5-甲基吡啶 (5.41 g, 49 mmol) 溶於 40 ml 二甲基甲醯胺。加入碳酸銨 (23.8 g, 73 mmol) 並於 100°C 將反應混合物攪拌至隔夜。將反應混合物倒入 100 mL 水並以乙酸乙酯萃取三次 (每次 15 mL)。將組合的有機萃取液以硫酸鈉乾燥、過濾並蒸發。得到所欲化合物之棕色油狀物 (4.0 g, 95%), MS : m/e=174.1 (M+H⁺)。

步驟2：2-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-咪唑-1-基]-5-甲基-吡啶

標題化合物，MS：m/e=323.3 (M+H+)，係根據實例13步驟2、3和4(製程2)之一般方法由5-甲基-2-(2-甲基-咪唑-1-基)-吡啶來製備。

實例16

2-氯-5-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-吡啶

標題化合物，MS：m/e=344.1 (M+H+)，係根據實例2製程1)之一般方法由(Z)-2-乙醯基胺基-3-二甲基胺基-丁-2-烯酸乙酯和5-胺基-2-氯吡啶來製備。

實例17

2-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-6-甲基-4-三氟甲基-吡啶

標題化合物，MS：m/e=391.1 (M+H+)，係根據實例15之一般方法由2-甲基咪唑和2-氯-6-甲基-4-(三氟甲基)-吡啶來製備。

實例18

2-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-吡啶

標題化合物，MS：m/e=310.2 (M+H+)，係根據實例15步驟1和實例12，步驟4之一般方法由5-碘-2,4-二甲基-1H-咪唑(參見中間物合成，實例C)和2-氯吡啶來製備。

實例19

2-氯-4-[1-(4-氯-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

標題化合物，MS：m/e=342.1 (M+H⁺)，係根據實例13(製程2)之一般方法由2-甲基咪唑和4-氯苯基硼酸來製備。

實例20

2-氯-4-[1-(3-氯-2-氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

標題化合物，MS：m/e=360.1 (M+H⁺)，係根據實例2(製程1)之一般方法由(Z)-2-乙醯基胺基-3-二甲基胺基-丁-2-烯酸乙酯和3-氯-2-氟苯胺來製備。

實例21

2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

標題化合物，MS：m/e=376.3 (M+H⁺)，係根據實例13(製程2)之一般方法由2-甲基咪唑和3-(三氟甲基)苯基硼酸來製備。

實例22

2-氯-4-[1-(3-氯-4-氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

標題化合物，MS：m/e=360.0 (M+H⁺)，係根據實例2(製程1)之一般方法由(Z)-2-乙醯基胺基-3-二甲基胺基-丁-2-烯酸乙酯和3-氯-4-氟苯胺來製備。

實例 23

2-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-6-甲基-吡啶

標題化合物，MS：m/e=323.3 (M+H⁺)，係根據實例 15 之一般方法由 2-甲基咪唑和 2-氯-6-甲基-吡啶來製備。

實例 24

2-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-6-(三氟甲基)-吡啶

標題化合物，MS：m/e=377.1 (M+H⁺)，係根據實例 15 之一般方法由 2-甲基咪唑和 2-氯-6-三氟甲基吡啶來製備。

實例 25

2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(2-甲基-4-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

標題化合物，係根據實例 2(製程 1)之一般方法由 (Z)-2-乙醯基胺基-3-二甲基胺基-丁-2-烯酸乙酯和 2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯胺來製備。

實例 26

2-氯-4-[5-(4-氟-苯基)-1,4-二甲基-1H-吡啶-3-基乙炔基]-吡啶

標題化合物係根據一般製程 4 和 流程 4 之一般方法來製備。

步驟 1：1-(1-乙氧基-乙烯基)-4-氟-苯

將 10.0 g 4-氟-碘苯、21.1 g 1-乙氧基乙烯基三丁基錫和 2.6 g 肆(三苯基膦)鈰之 130 ml 的甲苯溶液於氫氣壓下回流

至隔夜。以過濾器過濾該深棕色的溶液並真空濃縮。該粗深棕色油狀物(7.49 g)直接用於下個步驟。

步驟2：[1,1,1-三氯-4-乙氧基-4-(4-氟-苯基)-丁-3-烯-2-酮

將7.49 g 1-(1-乙氧基-乙烯基)-4-氟苯之3.6 mL的吡啶溶液於0°C加至8.19 g的氯乙醯氯中。以15 ml無水二氯甲烷稀釋懸浮液並於室溫下攪拌至隔夜。將生成的懸浮液真空濃縮，以9：1庚烷和乙酸乙酯混合物為溶離液於矽膠管柱過濾。濃縮後得到28 g淡紅棕色油狀物，將其使用19：1庚烷和乙酸乙酯混合物為溶離液以矽膠層析再純化。所得到的棕色油狀(10.15 g)直接用於下個步驟。

步驟3：5-(4-氟-苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯

將10.15 g [1,1,1-三氯-4-乙氧基-4-(4-氟-苯基)-丁-3-烯-2-酮之50 ml乙醇溶液逐滴加到2.1 ml甲基胍和4.7 ml 9N HCl/EtOH之250 ml乙醇溶液中。將反應混合物攪拌回流2小時。將該黃色溶液冷卻並真空濃縮。將殘餘物以200 ml二氯甲烷萃取。以1N HCl溶液和水連續沖洗有機層。以硫酸鎂乾燥並濃縮後，將粗產物(8.56 g)使用2：1庚烷和乙酸乙酯混合物為溶離液以矽膠層析純化。蒸發溶劑，得到所欲化合物之黃色油狀物(2.79 g, 35%)，將其靜置後固化。MS：m/e=249.1 ([M+1]⁺)。

步驟4：5-(4-氟-苯基)-4-碘-1-甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯

於攪拌完全2.79 g 5-(4-氟-苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯之100 ml乙腈溶液中加入1.71 g的碘和3.70 g的硝酸銻銨。將混合物於50°C攪拌3小時。然後將該紅色溶液冷卻

並真空濃縮。將殘餘物以200 ml乙酸乙酯萃取。以5%亞硫酸鈉溶液和鹽水連續沖洗有機層。以硫酸鎂乾燥並濃縮後，得到米色固體4.06 g (96%)，其純度夠並直接用於下個步驟中。MS：m/e=375.3 ([M+1]⁺)。

步驟5：5-(4-氟-苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-羧酸 乙酯

於-78°C、4.06 g 5-(4-氟-苯基)-4-碘-1-甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯之80 mL無水THF溶液中，逐滴加入溫度維持在-70°C、8.13 ml 1.6 M正丁基鋰之THF溶液。於-75°C將溶液攪拌15分鐘並加入1.4 ml的碘甲烷。將反應混合物於-75°C攪拌30分鐘並使其回溫至室溫。以乙酸乙酯和鹽水萃取混合物。將組合的有機萃取液以硫酸鎂乾燥、過濾並濃縮。將粗產物(3.15 g)以矽膠層析純化(庚烷/乙酸乙酯2:1)。得到所欲產物之黃色油狀物，將其靜置後固化。MS：m/e=263.1 ([M+1]⁺)。

步驟6：5-(4-氟-苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-羧酸甲氧基甲基-醯胺

於0°C冷卻0.54 g N,O-二甲基羥基胺乙酯之10 mL無水二氯甲烷懸浮液中逐滴加入2.8 ml 2M三甲基鋁之庚烷溶液。於室溫下將溶液攪拌30分鐘，然後冷卻至0°C。然後於0°C逐滴加入0.65 g 5-(4-氟-苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯之4 ml無水二氯甲烷溶液。將溶液回溫至室溫並攪拌3小時。將反應混合物冷卻至0°C並逐滴加入20 ml水。以1N氫氧化鈉溶液調整水相的pH至7-8。以二氯甲烷和水萃取混合物。將組合的有機萃取液以硫酸鎂乾燥、過

濾並濃縮。將粗產物以矽膠層析純化(庚烷/乙酸乙酯7:3)。得到所欲產物之無色油狀物(0.52 g, 68%), MS: $m/e=278.0$ ($[M+1]^+$)。

步驟7: 2-(2-氯-吡啶-4-基)-1-[5-(4-氟-苯基)-1,4-二甲基-1H-吡啶-3-基]-乙酮

於冷卻至 -65°C 、10 ml無水THF中加入1.35 ml 2M雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉之THF溶液。然後逐滴加入0.32 g 2-氯-4-甲基吡啶之1 ml無水THF溶液將溫度維持在 -70°C 30分鐘。然後於10分鐘內將溫度維持在 -65°C 以下, 逐滴加入0.50 g 5-(4-氟-苯基)-1,4-二甲基-1H-吡啶-3-羧酸甲氧基甲基-醯胺之5 ml無水THF溶液。將溶液於 -60°C 攪拌2小時, 然後回溫至 0°C 並於該溫度攪拌20分鐘。然後於 -50°C 逐滴加入0.31 ml醋酸, 將溶液回溫至室溫並攪拌至隔夜。將混合物真空濃縮。將殘餘物以乙酸乙酯萃取。以飽和的碳酸氫鹽和鹽水沖洗有機層, 以硫酸鎂乾燥、過濾並蒸發。將粗產物(0.67 g, 黃色油狀物)以矽膠層析純化(庚烷/乙酸乙酯4:1)。得到所欲產物之白色固體(0.27 g, 70%), MS: $m/e=344.0$ ($[M+1]^+$)。

步驟8: 3-氯-2-(2-氯-吡啶-4-基)-3-[5-(4-氟-苯基)-1,4-二甲基-1H-吡啶-3-基]-丙烯醛

於冷卻至 0°C 、15 ml之無水二氯甲烷中加入0.34 ml氯伸甲基-二甲基亞醯胺。然後於 0°C 5分鐘內加入0.35 g 2-(2-氯-吡啶-4-基)-1-[5-(4-氟-苯基)-1,4-二甲基-1H-吡啶-3-基]-乙酮之6 ml無水二氯甲烷溶液。將該黃色懸浮液於 0°C

攪拌2.5小時並以20 ml二氯甲烷稀釋。以飽和的碳酸氫鹽和水沖洗有機層，以硫酸鎂乾燥、過濾並蒸發。將粗產物(0.42 g, 淡黃色固體)直接用於下個步驟。MS: m/e=389.1 (M+)。

步驟9: 2-氯-4-[5-(4-氯-苯基)-1,4-二甲基-1H-吡啶-3-基乙炔基]-吡啶

於冷卻至0°C 11 ml THF中加入0.26 g第三丁酸鉀和20 μ l 水。

然後於0°C加入0.40 g 3-氯-2-(2-氯-吡啶-4-基)-3-[5-(4-氯-苯基)-1,4-二甲基-1H-吡啶-3-基]-丙烯醛之7 ml THF溶液。於5°C攪拌1小時後，加入10 ml 5% 碳酸氫鹽溶液並以乙酸乙酯萃取水層二次。將組合的有機層以水和鹽水沖洗，以硫酸鎂乾燥、過濾並蒸發。將粗產物(0.28 g, 黃色油狀物)以矽膠層析純化(庚烷/乙酸乙酯4:1)。得到所欲產物之白色固體(0.275 g, 82%), MS: m/e=326.0 (M+)。

實例27

2-氯-4-[5-二氟甲基-1-(4-氯-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

本化合物係根據上文之一般製程3所描述來製備。

步驟1: 5-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-3-(4-氯-苯基)-2-甲基-3H-咪唑-4-甲醛:

將2-氯-4-[1-(4-氯-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶(2.0 g, 6.42 mmol)溶於50 mL THF並冷卻至-70°C。加入二異丙基醯胺鋰2M/THF(4.8 ml, 9.6 mmol)並將混合物

於 -70°C 攪拌 15 分鐘。加入二甲基甲醯胺 (0.69 ml, 9.0 mmol) 並持續於 -70°C 攪拌 3 小時。以飽和的 NaHCO_3^- 溶液中止反應混合物反應並以水和乙酸乙酯萃取。將組合的有機萃取液以硫酸鈉乾燥、過濾並蒸發。將粗產物以矽膠快速層析純化(庚烷/乙酸乙酯 1 : 2)。得到所欲化合物之黃色固體 (220 mg, 10%), MS : $m/e=340.0$ ($\text{M}+\text{H}^+$)。

步驟 2 : 2-氯-4-[5-二氟甲基-1-(4-氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶 :

於 100 mg (0.29 mmol) 5-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-3-(4-氟-苯基)-2-甲基-3H-咪唑-4-甲醛之 3 ml 無水二氯甲烷溶液中加入 125 mg (0.775 mmol) 二乙基胺基三氟化硫 (DAST)。於室溫下將混合物攪拌 3 天。以飽和的 NaHCO_3^- 溶液中止反應混合物反應並以水和二氯甲烷萃取。將組合的有機萃取液以硫酸鈉乾燥、過濾並蒸發。將粗產物以矽膠快速層析純化(庚烷/乙酸乙酯 1 : 1)。得到所欲化合物之淡黃色固體 (47 mg, 44%), MS : $m/e=362.1$ ($\text{M}+\text{H}^+$)。

實例 28

[5-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-3-(4-氟-苯基)-2-甲基-3H-咪唑-4-基]-甲醇

於 100 mg (0.29 mmol) 5-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-3-(4-氟-苯基)-2-甲基-3H-咪唑-4-甲醛 (實例 26) 之 5 ml 甲醇溶液中於 0°C 加入 11 mg (0.29 mmol) 硼氫化鈉並於 0°C 將混合物攪拌 1 小時。以飽和的 NaHCO_3^- 溶液中止反應混合物反應並蒸發。以水和乙酸乙酯萃取殘餘物。將組合的有機萃

取液以硫酸鈉乾燥、過濾並蒸發。將粗產物以矽膠快速層析純化(庚烷/乙酸乙酯1:1)。得到所欲化合物之白色固體(40 mg, 40%), MS: $m/e=342.1$ ($M+H^+$)。

實例 29

2-氯-4-[1-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

本化合物係根據上文之一般製程5所描述來製備。

步驟 1: 1-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-羧酸乙酯

將2-羥基亞胺基-3-氧基丁酸乙酯(1.67 g, 10.5 mmol) (實例 C)、3-三氟甲基-4-甲氧基苯胺(2.0 g, 10.5 mmol)和對甲苯磺酸吡啶(0.13 g, 0.52 mmol)於75°C於甲苯(15 ml)中攪拌4小時。將反應混合物於40°C真空下蒸發。將殘餘物溶於原乙酸三乙酯(14.3 ml, 78 mmol)中並加入對甲苯磺酸單水合物(0.1 g, 0.52 mmol)和碳鈹(0.6 g)。將反應混合物於氫氣壓下攪拌4小時。過濾該深棕色懸浮液並蒸發至乾。於0°C以TBME和正-庚烷將粗產物再結晶。得到所欲產物之淡棕色固體(1.28 g, 36%), MS: $m/e=343.1$ ($M+H^+$)。

步驟 2: 2-(2-氯-吡啶-4-基)-1-[1-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基]-乙酮

將1-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-羧酸乙酯(0.8 g, 2.3 mmol)和2-氯-4-甲基吡啶(0.36 g, 2.8 mmol)溶於10 mL甲苯中。將該溶液滴入冰冷的(0°C)雙(三甲基矽烷基)醯胺鉀(1.17 g, 5.84 mmol)之15 mL甲苯混合

物中。將反應混合物於0°C下攪拌90分鐘。加入0.4 mL醋酸並以水、飽和NaHCO₃⁻溶液和鹽水萃取混合物。以甲苯(100 mL)沖洗水層。將組合的有機萃取液以硫酸鈉乾燥並過濾。蒸發溶劑且不需進一步純化直接將粗產物[(0.8 g, 81%), [MS: m/e=424.5 (M+H+)]]用於下個步驟。

步驟3: 3-氯-2-(2-氯-吡啶-4-基)-3-[1-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基]-丙烯醛

將2-(2-氯-吡啶-4-基)-1-[1-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基]-乙酮(0.8 g, 1.9 mmol)之8 mL二氯甲烷溶液逐滴加到冰冷的(0°C)氯伸甲基二甲基氯化鹽亞銨(0.6 g, 4.7 mmol)之4 mL二氯甲烷懸浮液中。將反應混合物於0°C攪拌1小時。以10 mL水稀釋反應並以飽和NaHCO₃⁻溶液鹼化至pH 8。進行分層並以100 mL二氯甲烷萃取水層。以水沖洗有機層、組合並以硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑。蒸發溶劑且不需任何進一步的純化直接將粗產物[(0.9 g, 100%), MS: m/e=470.3 (M+H+)]用於下個步驟。

步驟4: 2-氯-4-[1-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

將3-氯-2-(2-氯-吡啶-4-基)-3-[1-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基]-丙烯醛(0.9 g, 1.9 mmol)之8 mL THF溶液滴入冰冷的(0°C)第三丁醇鉀(0.47 g, 4.2 mmol)之4 mL THF和水(0.04 mL, 2.1 mmol)懸浮液中。將淡棕色反應混合物於0°C下攪拌1小時。以乙酸乙酯、飽和NaHCO₃⁻溶液、水和鹽水萃取反應。將組合的有機萃取液

以硫酸鈉乾燥、過濾並蒸發。將粗產物以矽膠快速層析純化(正庚烷/乙酸乙酯 90 : 10 → 0 : 100)得到所欲產物之白色固體(0.15 g, 19%), MS : m/e=406.2 (M+H+)。

實例 30

2-氯-4-[1-(3,5-二氯-4-甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

標題化合物，[MS : m/e=373.9 (M+H+)]，係根據實例 29(一般製程 5)之一般方法由 2-羥基亞胺基-3-氧基丁酸乙酯(實例 C)和 3,5-二氯-4-甲氧基苯胺(實例 D)來製備。

實例 31

2-氯-4-[1-(4-甲氧基-3-三氟甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

標題化合物，[MS : m/e=421.9 (M+H+)]，係根據實例 29(一般製程 5)之一般方法由 2-羥基亞胺基-3-氧基丁酸乙酯(實例 C)和 4-甲氧基-3-三氟甲氧基苯胺(實例 E)來製備。

實例 32

2-氯-4-[1-(3-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

標題化合物，[MS : m/e=421.9 (M+H+)]，係根據實例 29(一般製程 5)之一般方法由 2-羥基亞胺基-3-氧基丁酸乙酯(實例 C)和 3-甲氧基-4-三氟甲氧基苯胺(實例 F)來製備。

實例 33

3-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-5-氯-吡啶

標題化合物，MS：m/e=327.0 (M+H+)，係根據實例15之一般方法由2-甲基咪唑和3,5-二氟吡啶來製備。

實例34

4-{3-[4-(2-氟-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-咪唑-1-基]-5-氟-苯基}-嗎啉

將2-氟-4-[1-(3,5-二氟-苯基)-2,5-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶 (0.08 g, 0.23 mmol) (實例4)、嗎啉(0.041 g, 0.46 mmol)和碳酸鉀(0.13 g, 0.92 mmol)之1 mL DMSO混合物於100°C攪拌60小時。將反應混合物冷卻並以乙酸乙酯和水萃取二次。以鹽水沖洗有機層、組合並以硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑並將粗產物以矽膠層析純化(正-庚烷/乙酸乙酯90:10 -> 30:70)並以異丙基醚再結晶，得到所欲產物之白色固體(8.0 mg, 8%)，MS：m/e=411.2 (M+H+)。

實例35

2-氟-4-[1-(4-氟-2-三氟甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

標題化合物，MS：m/e=410.0 (M+H+)，係根據實例2(製程1)之一般方法由(Z)-2-乙醯基胺基-3-二甲基胺基-丁-2-烯酸乙酯和4-氟-2-三氟甲氧基苯胺(實例G)來製備。

實例36

2-氟-4-[1-(2-氟-4-三氟甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

標題化合物，MS：m/e=410.1 (M+H+)，係根據實例2(製程1)之一般方法由(Z)-2-乙醯基胺基-3-二甲基胺基-丁-

2-烯酸乙酯和2-氯-4-三氟甲氧基苯胺(實例H)來製備。

實例 37

下列實例可根據一般製程1或一般製程5來製備：

2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(3-甲基-5-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[1-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[1-(3-甲氧基-4-三氟甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[1-(3,5-二氯-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[1-(3-氯-5-甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[1-(3-氟-5-甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[1-(3-氯-5-甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；及

2-氯-4-[1-(3-氟-5-甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶。

中間物之合成

實例 A

(Z)-2-乙醯基氨基-3-二甲基氨基-丁-2-烯酸乙酯

本化合物 X 之實例中， R^2 和 R^4 皆為甲基。然而，應了解，熟習本項技藝者應可使用下列實例製備其他其中 R^2 和 R^4 不為甲基之式 X 化合物：

步驟 1：4-[1-二甲基氨基-乙-(Z)-基亞基]-2-甲基-4H-嘔唑-5-酮

將 N-乙醯基甘胺酸 (10.0 g, 85.4 mmol) 和 氧氯化磷 (Phosphoroxchloride) (19.6 ml, 213.5 mmol) 混合並冷卻至 5°C 。於 30 分鐘內於 $5-10^{\circ}\text{C}$ (放熱) 緩慢逐滴加入 N',N-二甲基乙醯胺 (19.7 ml, 213.5 mmol)。將反應混合物於 45°C 下攪拌 2 小時，然後冷卻至室溫。加入二氯甲烷 (35 ml) 並將混合物倒入 200 ml 冰-水中。以氫氧化銨將 pH 調整至 pH 8 並以 50 ml 二氯甲烷萃取混合物二次。以 30 ml 水沖洗有機萃取液、以硫酸鎂乾燥、過濾並蒸發。將粗產物以矽膠管柱層析純化 (乙酸乙酯) 並得到所欲化合物之淡棕色固體 (7.40 g, 51%)，MS：m/e=169.2 (M+H+)。

步驟 2：(Z)-2-乙醯基氨基-3-二甲基氨基-丁-2-烯酸乙酯

4-[1-二甲基氨基-以-(Z)-基亞基]-2-甲基-4H-嘔唑-5-酮 (7.4 g, 44.0 mmol) 溶於乙醇 (50 ml) 中，並於室溫下加入氫化鈉 (0.10 g, 4.4 mmol)。將該深色溶液回流 1 小時。蒸發溶劑且不需任何進一步純化直接將粗產物 [MS：m/e=215.5 (M+H+)] 用於下個步驟。

實例 B

5-碘-2,4-二甲基-1H-咪唑

在本化合物 XIX 之實例中 R^2 為甲基， R^4 為甲基且 X 為氯。然而，應了解，熟習本項技藝者應可使用下列實例中所用的方法製備其他其中 R^2 和 R^4 不為甲基，X 不為氯之式 XIX 化合物：

將 2,4-二甲基咪唑 (5.0 g, 52 mmol) 懸浮於 100 ml 乙腈中並加入 N-碘琥珀醯胺 (14.0 g, 62.4 mmol)。將反應混合物攪拌回流 16 小時，然後蒸發並以飽和的 NaHSO_3^- 溶液脫色。加入水以 100 ml 乙酸乙酯萃取二次。以鹽水沖洗有機層，以硫酸鈉乾燥並蒸發。將粗產物以矽膠層析純化 (二氯甲烷/甲醇 9:1)。得到所欲產物之淡棕色固體 (5.10 g, 44%)，MS: $m/e=223.0$ ($M+H^+$)。

實例 C

2-羥基亞胺基-3-氧基丁酸乙酯

標題化合物係由乙醯乙酸乙酯根據 Robinson, Stanislawski & Mulholland, The Journal of Organic Chemistry, Volume 66, Number 12, 4148-4152 (2001) 之參考文獻來製備。

實例 D

3,5-二氟-4-甲氧基苯胺

標題化合物係由 2,6-二氟酚根據 Qiu, Stevenson, O'Beirne and Silverman, J. Med. Chem. 1999, 42, 329-332 之參考文獻來製備。

實例 E

4-甲氧基-3-三氟甲氧基苯胺

標題化合物可根據專利 WO 2004007444 來製備。

實例 F

3-甲氧基-4-三氟甲氧基苯胺

標題化合物可根據專利 WO 9613492 來製備。

實例 G

4-氟-2-三氟甲氧基苯胺

標題化合物可根據專利 EP 318704 來製備。

實例 H

2-氟-4-三氟甲氧基苯胺

標題化合物可根據專利 EP 318704 來製備。

醫藥組合物之製備：

實例 I

下列組合物之錠劑係以習用之方法來製造：

	mg/每錠
活性成份	100
乳糖粉	95
白色玉米澱粉	35
聚乙烯基吡咯酮	8
羧甲基澱粉鈉	10
硬脂酸鎂	2
錠劑重量	250

實例 II

下列組合物之錠劑係以習用之方法來製造：

mg/每錠

活性成份	200
乳糖粉	100
白色玉米澱粉	64
聚乙烯基吡咯酮	12
羧甲基澱粉鈉	20
硬脂酸鎂	4
錠劑重量	400

實例 III

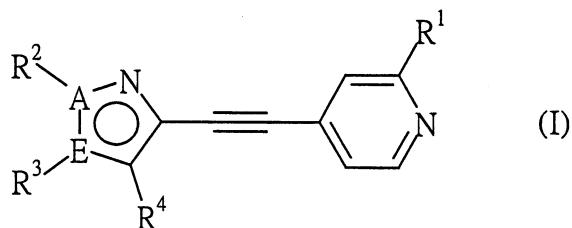
下列組合物之膠囊係製造如下：

	mg/每膠囊
活性成份	50
晶體乳糖	60
微晶纖維素	34
滑石	5
硬脂酸鎂	1
膠囊填充重量	150

將具有適當顆粒大小之活性成份、晶體乳糖和微晶纖維素彼此均勻混合，過篩，之後並與滑石和硬脂酸鎂混合。將最終的混合物填入適當大小之硬式明膠膠囊中。

五、中文發明摘要：

本發明係關於通式I之二唑衍生物，



其中A、E、R¹、R²及R³係如申請專利範圍及說明書中之定義，彼等用於製備供治療疾病之醫藥品之用途及彼等之製備方法。

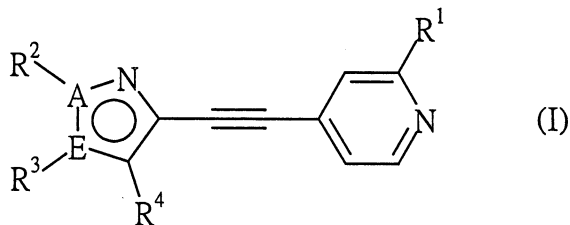
六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



三、發明人：(共7人)

姓名：(中文/英文)

1. 伯恩 布特曼
BUETTELMANN, BERND
2. 西蒙納 瑪莉亞 希卡雷利
CECCARELLI, SIMONA MARIA
3. 喬治 傑許柯
JAESCHKE, GEORG
4. 沙賓 考佐斯基
KOLCZEWSKI, SABINE
5. 理查 休斯 菲利普 波特
PORTER, RICHARD HUGH PHILIP
6. 艾瑞克 維拉
VIEIRA, ERIC
7. 保羅 斯柏
SPURR, PAUL

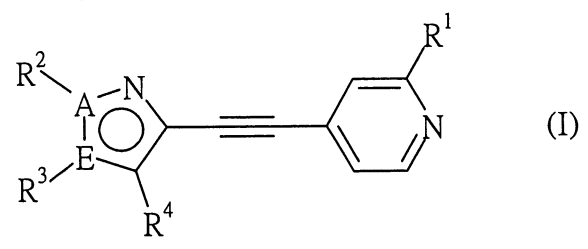
國籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY
2. 義大利 ITALY
3. 德國 GERMANY
4. 德國 GERMANY
5. 英國 U.K.
6. 瑞士 SWITZERLAND
7. 澳大利亞 AUSTRALIA

96年9月6日修(更)正本

十、申請專利範圍：

1. 一種通式 I 之化合物，



其中

A 或 E 其中之一者為 N，而另一者為 C；

R¹ 為鹵素或氰基；

R² 為 C₁₋₆ 烷基；

R³ 為芳基或雜芳基，其視需要可經下列取代：

經一、二或三個選自鹵素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₁₂ 環烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 鹵基烷氧基、氰基、NR'R'' 組成之群之取代基取代或

經 1-嗎啉基取代，或

經 1-吡咯啉基(視需要可經(CH₂)_{0,1}OR 取代)取代，或

經六氫吡啉基(視需要可經(CH₂)_{0,1}OR 取代)取代，或

經 1,1-二氧基-噻嗎啉基取代，或

經六氫吡啶基取代(視需要可經 C₁₋₆ 烷基或(CH₂)_{0,1}-C₃₋₁₂ 環烷基取代)；

R 為氫、C₁₋₆ 烷基或(CH₂)_{0,1}-C₃₋₁₂ 環烷基；

R'、R'' 各自分別為氫、C₁₋₆ 烷基、(CH₂)_{0,1}-C₃₋₁₂ 環烷基或(CH₂)_nOR；

n 為 1 或 2；

R⁴ 為 CHF₂、CF₃ 或 C(O)H, CH₂R⁵，其中 R⁵ 為氫、OH、C₁-C₆-

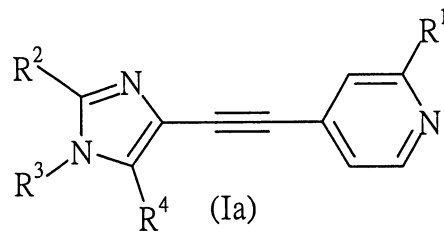
烷基或 C₃-C₁₂-環烷基；

及其醫藥上可接受之鹽類，

其中芳基係由一個個別環或一或多個稠合環所組成之芳香碳環基團，其中至少有一個環本質為芳香環，

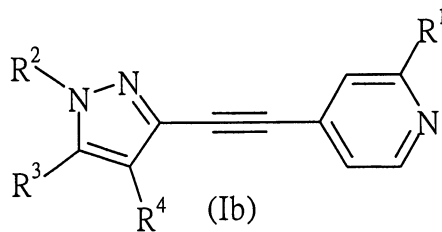
其中雜芳基係含有一或多個選自氮、氧或硫等雜原子之芳香、5-或6-員環。

2. 一種式 Ia 之化合物，



其中 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 係如請求項 1 中之定義，及其醫藥上可接受之鹽類。

3. 一種式 Ib 之化合物，



其中 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 係如請求項 1 中之定義，及其醫藥上可接受之鹽類。

4. 如請求項 2 或 3 中任一項之化合物，其中

R¹ 為鹵素；

R² 為甲基或異丙基；

R³ 係選自苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或嗒吡基，

其可經一或多個氯、氟、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氫

基、C₁₋₆鹵烷基、C₁₋₆鹵基烷氧基或C₃₋₁₂環烷基取代；且

R⁴ 為CHF₂、CH₂R⁵其中R⁵為氫、OH或C₁₋₆-烷基；

及其醫藥上可接受之鹽類。

5. 如請求項2之式Ia化合物，其中R³為未取代或經取代之雜芳基，且其中該取代基係選自氯、氟、CF₃和C₁₋₆烷基。

6. 如請求項5之式Ia化合物，其係選自下列組成之群：

2-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-5-甲基-吡啶；

2-氯-5-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-吡啶；

2-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-6-甲基-4-三氟甲基-吡啶；

2-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-吡啶；

2-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-6-甲基-吡啶；

2-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-6-(三氟甲基)-吡啶；及

3-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-5-氟-吡啶。

7. 如請求項2之式Ia化合物，其中R³為經一或多個氯、氟、CF₃、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、CF₃O、1-嗎啉基取代之芳基。

8. 如請求項7之式Ia化合物，其係選自下列組成之群：

2-氯-4-[1-(4-氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[1-(2,4-二氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[1-(3,5-二氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[1-(4-氟-2-甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-(2,5-二甲基-1-對-甲苯基-1H-咪唑-4-基乙炔基)-吡啶；

2-氯-4-[1-(3-氯-4-甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[1-(3-氯-4-甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[1-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(3-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基

乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(3-甲基-4-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[1-(4-氯-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[1-(3-氯-2-氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[1-(3-氯-4-氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(2-甲基-4-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[5-二氟甲基-1-(4-氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

[5-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-3-(4-氟-苯基)-2-甲基-3H-咪唑-4-基]-甲醇；

2-氯-4-[1-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[1-(3,5-二氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

2-氯-4-[1-(4-甲氧基-3-三氟甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

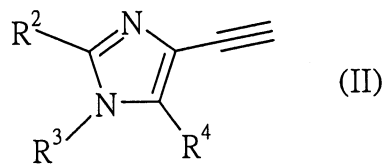
2-氯-4-[1-(3-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-

- 1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；
- 4-{3-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-咪唑-1-基]-5-氟-苯基}-嗎啉；
- 2-氯-4-[1-(4-氟-2-三氟甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；
- 2-氯-4-[1-(2-氟-4-三氟甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；
- 2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；
- 2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；
- 2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(3-甲基-5-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；
- 2-氯-4-[1-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；
- 2-氯-4-[1-(3-甲氧基-4-三氟甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；
- 2-氯-4-[1-(3,5-二氯-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；
- 2-氯-4-[1-(3-氯-5-甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；
- 2-氯-4-[1-(3-氟-5-甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；
- 2-氯-4-[1-(3-氯-5-甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-

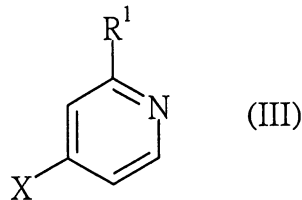
基乙炔基]-吡啶；及

2-氯-4-[1-(3-氟-5-甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶。

9. 如請求項3之式Ib化合物，其中R³為經一或多個氟基取代之芳基。
10. 如請求項9之式Ib化合物，其係為2-氯-4-[5-(4-氟-苯基)-1,4-二甲基-1H-吡啶-3-基乙炔基]-吡啶。
11. 一種製備如請求項2之式Ia化合物之方法，其中該方法係包括將式II化合物



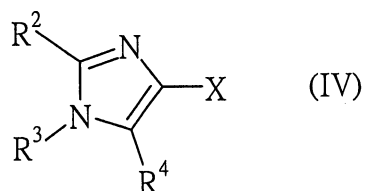
與式III化合物反應



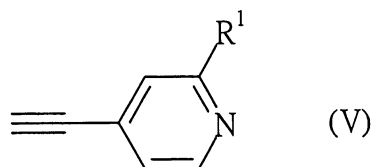
以得到式Ia化合物；

其中R¹、R²、R³和R⁴係如請求項1之定義且X為鹵素，若需要，可將得到的化合物轉變成醫藥上可接受之酸加成鹽。

12. 一種製備如請求項2中所定義之式Ia化合物之方法，其中該方法係包括將式IV化合物



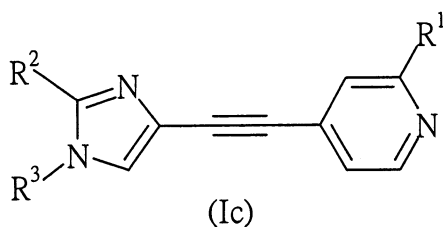
與式V化合物反應



以得到式Ia化合物；

其中R¹、R²、R³和R⁴係如請求項1之定義且X為鹵素，若需要，可將得到的化合物轉變成醫藥上可接受之酸加成鹽。

13. 一種製備如請求項2中所定義之式Ia化合物之方法，其中該方法係包括將式Ic化合物



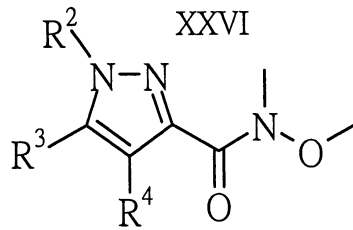
與式VI化合物反應



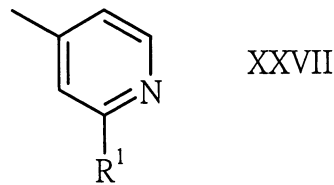
以得到式Ia化合物；

其中R¹、R²、R³和R⁴係如請求項1之定義且X為鹵素，若需要，可將得到的化合物轉變成醫藥上可接受之酸加成鹽。

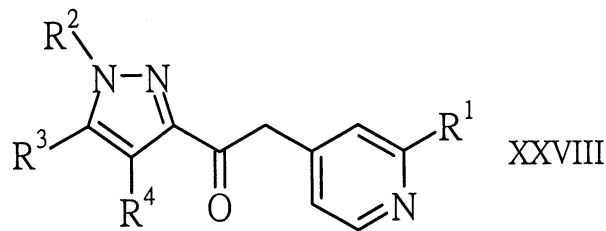
14. 一種製備如請求項3中所定義之式Ib化合物之方法，其中該方法係包括將式XXVI化合物



與 XXVII 化合物反應



以得到式 XXVIII 化合物，



並將式 XXVIII 轉變為式 Ib 之化合物；

其中 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 係如請求項 1 之定義，且若需要，可將得到的化合物轉變成醫藥上可接受之酸加成鹽。

15. 一種用於治療或預防 mGluR5 受體所媒介疾病之醫藥品，其含有一或多種如請求項 1 至 10 任一項中所請求之化合物及醫藥上可接受賦形劑。
16. 如請求項 15 之醫藥品，其係用於治療和預防急性及/或慢性神經疾病，特別是焦慮症，或用於治療慢性和急性疼痛、保護抵抗由藥物或疾病引起的肝臟損傷或肝衰竭、尿失禁、肥胖症、X 染色體脆弱症或自閉症。

17. 如請求項1至3及5至10之化合物，及其醫藥上可接受之鹽類，其係用於治療或預防疾病。
18. 一種如請求項1至10之化合物及其醫藥上可接受鹽類之用途，其係用於製造供治療和預防mGluR5受體所媒介疾病之醫藥品。
19. 如請求項18之用途，其係用於製造供治療和預防急性及/或慢性神經疾病，特別是焦慮症，或用於治療慢性和急性疼痛、保護抵抗由藥物或疾病引起的肝臟損傷、肝衰竭、尿失禁、肥胖症、X染色體脆弱症或自閉症之醫藥品。